

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-230740

⑬ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和62年(1987)10月9日

C 07 C 33/42
29/76
// C 07 B 57/00

3 4 0

7457-4H

7457-4H

7457-4H

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称 光学活性4-ヒドロキシ-1(E)-ヨードオクター1-エン類の製造法

⑯ 特 願 昭61-71330

⑰ 出 願 昭61(1986)3月31日

⑱ 発 明 者 岡 村 憲 明 日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社生物医学研究所内

⑲ 発 明 者 黒 住 精 二 日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社生物医学研究所内

⑳ 発 明 者 岡 本 佳 男 尼崎市武庫之荘東1-24-11

㉑ 発 明 者 畑 田 耕 一 池田市旭丘3-4-11

㉒ 出 願 人 帝 人 株 式 会 社 大阪市東区南本町1丁目11番地

㉓ 代 理 人 弁 理 士 前 田 純 博

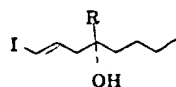
明 細 書

1. 発 明 の 名 称

光学活性4-ヒドロキシ-1(E)-ヨード
オクター1-エン類の製造法

2. 特 許 請 求 の 範 囲

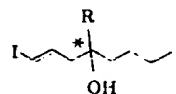
1. 下 記 式 (I)



… … (I)

式中、Rは水素原子、メチル基、エチル基、またはビニル基を表わす。

で表わされる4-ヒドロキシ-1(E)-ヨードオクター1-エン類をアミロースのカルバメート誘導体を用いて光学分割することを特徴とする下記式(II)



… … (II)

〔式中、Rは上記定義に同じ。*は光学活性が誘起された不斉炭素原子を表わす。〕

で表わされる光学活性4-ヒドロキシ-1(E)-ヨードオクター1-エン類の製造法。

2. Rがメチル基である特許請求の範囲第1項記載の光学活性4-ヒドロキシ-1(E)-ヨードオクター1-エン類の製造法。

3. アミロースのカルバメート誘導体が、アミローストリプフェニルカルバメート、アミローストリスマートリルカルバメート、アミローストリスp-トリルカルバメート、アミローストリス3,5-ジメチルフエニルカルバメート、アミローストリスマ-クロルフエニルカルバメート、アミローストリスp-クロルフエニルカルバメート、またはアミローストリス3,5-ジクロルフエニルカルバメートである特許請求の範囲第1項または第2項記載の光学活性4-ヒドロキシ-1(E)-ヨードオクター1-エン類の製造法。

3. 発 明 の 詳 細 な 説 明

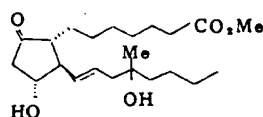
〈産業上の利用分野〉

本発明は、光学活性な4-ヒドロキシ-1(E)-ヨードオクター-1-エン類の製造法に関する。更に詳細には本発明はプロスタグランジン類の合成中間体として有用な光学活性体である4-ヒドロキシ-1(E)-ヨードオクター-1-エン類の製造法に関する。

〈従来技術とその問題点〉

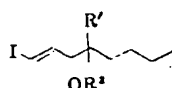
天然プロスタグランジン類は生物学および薬理学的に高度な活性を持つ局所ホルモンとして知られており、それ故にそれらの誘導体に関する研究も数多く行なわれている。天然型プロスタグランジン類の中でもプロスタグランジンE₁は強い血小板凝集抑制作用、血管拡張作用等を有し、臨床への応用が始まっている。

プロスタグランジンE₁の誘導体としては16位に水酸基を有する下記式



た(特願昭60-88786)。この方法は下記式

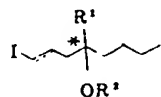
(A)



... (A)

ここで、R¹は水素原子、メチル基、エチル基またはビニル基を表わす。R²は置換もしくは非置換のベンゾイル基または、ベンゼン環を少なくとも1つ有するトリ炭化水素シリル基を表わす。

で表わされる4-ヒドロキシ-1(E)-ヨードオクター-1-エン類を光学活性ポリメタクリル酸エステル(ここで用いられるエステル基としてはトリフェニルメチル基、ジフェニル(2-ピリジル)メチル基、ジフェニル(4-ピリジル)メチル基などがある。)を用いて光学分割して、下記式(B)



... (B)

で表わされる15-デオキシ-16-ヒドロキシ-16-メチルプロスタグランジンE₁メチルエステルが知られている(Tetrahedron Letters), 48巻, 4217~4220ページ(1975)。誘導体は優れた抗潰瘍作用を有することが知られており、なかでも16位がS-配置のものがラセミ体より4倍高活性であることが知られている(アール・パッポ(R. Pappo)ら, ケミストリー・バイオケミストリー・アンド・ファーマコロジカル・アクティビティ・オブ・プロスタグランジン(Chemistry, Biochemistry and Pharmacological Activity of Prostaglandin), ペルガモンプレス(Pergamon Press), 17~26ページ(1979))。

かかる16位がS-配置の誘導体を合成するために有用な光学活性な4-置換-4-ヒドロキシ-1(E)-ヨードオクター-1-エン類について、本発明者らは先に光学活性ポリメタクリル酸エステルを用いて光学分割する方法を見出し

ここでR¹とR²は上記式(A)と同じ定義であり、*は光学活性が誘起された不斉炭素原子を表わす。

で表わされる光学活性4-ヒドロキシ-1(E)-ヨードオクター-1-エン類を得る製造法である。

この方法により、従来は多段階の工程と、高価な光学分割剤を用いた合成法でしか製造しえなかつた。光学活性4-ヒドロキシ-1(E)-ヨードオクター-1-エン類がわずか4工程で製造できるようになった。しかしながら光学分割に用いる光学活性ポリメタクリル酸エステルの耐久性に難点があり、工業的なプロセスとしては十分に完成されたものとはいえない。

〈発明の目的〉

本発明者らは、15-デオキシ-16-ヒドロキシプロスタグランジン類の有用な合成原料となり得る、4-ヒドロキシ-1(E)-ヨードオクター-1-エン類の工業的に有利な光学分割法を鋭意研究した。そして光学活性ポリメタクリル酸エステルと比較して耐久性に優れたアミロ

ースのカルバメート誘導体が4-ヒドロキシ-1(2)-ヨードオクター-1-エン類を効率よく光学分割することを見出し本発明に到達した。

〈発明の構成及び効果〉

本発明は、下記式(I)



〔式中、Rは水素原子、メチル基、エチル基、またはビニル基を表わす。〕

で表わされる4-ヒドロキシ-1(2)-ヨードオクター-1-エン類をアミロースのカルバメート誘導体を用いて光学分割することの特徴とする下記式(II)



〔式中、Rは上記定義に同じ。*は光学活性が誘起された不斉炭素原子を表わす。〕

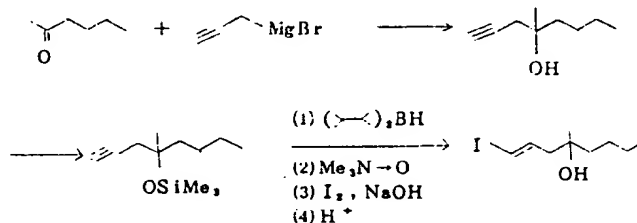
で表わされる光学活性4-ヒドロキシ-1(2)-ヨードオクター-1-エン類の製造法である。

ニルカルバメートやアミローストリスマ-トリルカルバメート、アミローストリสป-トリルカルバメート、アミローストリス3,5-ジメチルフェニルカルバメートなどの置換基としてメチル基を有するフェニルカルバメート誘導体やアミローストリスマ-クロルフェニルカルバメート、アミロースp-クロルフェニルカルバメート、アミローストリス3,5-ジクロルフェニルカルバメートなど置換基としてハロゲン原子特に好ましくは塩基原子を有するフェニルカルバメート誘導体などが用いられる。これらのアミロースのカルバメート誘導体はアミロースにフェニルイソシアネートなどを反応させることによつて容易に得られる。かかるアミロース誘導体はアミロースの基本単位に存在する3つの水酸基が実質的に全部フェニルカルバメートなどに誘導されたものである。

本発明においては、かかるアミロースのカルバメート誘導体を用いて4-ヒドロキシ-1(2)-ヨードオクター-1-エン類の光学異性体を光

本発明において、光学分割に供される上記式(I)で示される4-ヒドロキシ-1(2)-ヨードオクター-1-エン類において、Rは水素原子、メチル基、エチル基またはビニル基を表わす。この原料化合物である(I)の中で、例えばRがメチル基である化合物は例えば、フローシート-1で示される特開昭52-27751号公報記載の方法を参考にして製造することができるが、他のいかなる方法を用いても構わない。他の原料化合物も公知の方法によつて製造することができる。

フローシート-1



本発明において用いられるアミロースのカルバメート誘導体としては、アミローストリフェ

学分割する具体的手段・方法は、何ら限定されるものではなく、公知のいかなる手段・方法を採用してよい。例えばアミロースのカルバメート誘導体をシリカゲル、アルミナ、セルロースなど、好ましくは通常のシリル化処理したシリカゲルに担持させ、これをカラムに充填し、ヘキサンなどの無極性溶媒や、水、メタノール、アセトニトリル、エタノール、イソプロピルアルコールなどの極性の高い溶媒またはそれらを適当な比率で混合した溶媒を用いて、光学活性異性体を分割することができる。

以上の如くして、種々のプロスタグランジン類の合成中間体となり得る下記式(III)



〔式中、Rは式(I)に同じ。*は不斉炭素原子を表わす。〕

で表わされる光学活性な4-ヒドロキシ-1(2)-ヨードオクター-1-エン類を高光学収率で

効率よく製造することができる。

〈実施例〉

以下、本発明を実施例により更に詳細に説明する。

実施例 1

アミローストリフェニルカルバメートを3-アミノプロピルメリメトキシシラン処理した大孔径シリカゲル(粒子径 10μ , 孔径 $1000\sim 4000\text{\AA}$)に25 wt%担持させて固定相を調製し、これを長さ25 cm, 内径0.46 cmのカラムに充填した。

ノルマルヘキサンとイソプロピルアルコールの98:2の混合液を溶離液とし、4-ヒドロキシ-1(4)-ヨード-4-メチルオクター-1-エン(ラセミ体) $10\mu\text{l}$ を25℃流速0.5 ml/分で上記カラムに通した。クロマトグラフとしては日本分光 TRIOTAR II を用い、検出器としては日本分光 UV-100-III(波長254 nm)を使用して光学分割した。溶出物の旋光度は日本

が溶出する。

実施例 3

アミローストリス3,5-ジクロルフェニルカルバメートを用いて4-ヒドロキシ-1(4)-ヨードオクター-1-エン(ラセミ体) $0.5\mu\text{l}$ を実施例1と同様に光学分割した。保持時間18.5分に旋光度(+)体(4S体)が先に溶出し、次いで保持時間24.0分に旋光度(-)体(4R体)が溶出する。

分光 DIP-181C 旋光度計を用いて測定した。

本発明の光学分割によつて、旋光度(+)体が保持時間17.5分に先に溶出し、次いで保持時間20分に旋光度(-)体が溶出する。(+)体および(-)体の精製は別途ルートで合成した標品との比較から次の通りである。

(+)体: (1E, 4S)-4-ヒドロキシ-1-ヨード-4-メチルオクター-1-エン

(-)体: (1E, 4R)-4-ヒドロキシ-1-ヨード-4-メチルオクター-1-エン

実施例 2

アミローストリス3,5-ジメチルフェニルカルバメートを用い、4-ヒドロキシ-1(4)-ヨードオクター-1-エン(ラセミ体) $0.5\mu\text{l}$ を実施例1と同様に光学分割した。保持時間18分に旋光度(+)体(4S体)が先に溶出し、次いで保持時間20.5分に旋光度(-)体(4R体)

特許出願人 帝人株式会社
代理人 井堀士 前田 純 博

特許法第17条の2の規定による補正の掲載

平 4. 2. 6 発行

手 続 補 正 書

平成 3 年 10 月 9 日

昭和 61 年特許願第 71330 号 (特開昭
62-230740 号, 昭和 62 年 10 月 9 日
発行 公開特許公報 62-2308 号掲載) につ
いては特許法第17条の2の規定による補正があっ
たので下記のとおり掲載する。 3 (2)

特許庁長官殿

1. 事件の表示

特 願 昭 61 - 71330 号

2. 発明の名称

光学活性4-ヒドロキシ-1(E)-ヨードオクター
1-エン類の製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人 (住居表示による表示変更)
大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号
(300) 帝 人 株 式 会 社

4. 代 理 人

東京都千代田区内幸町2丁目1番1号
(飯 野 ビ ル)
帝 人 株 式 会 社 内
(7726) 弁理士 前 田 純 博
連絡先 (3506) 4481

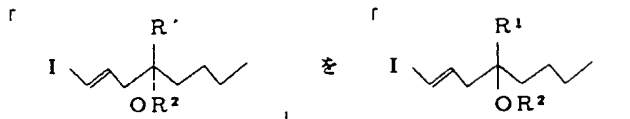


5. 補正の対象

明細書における「発明の詳細な説明」の欄

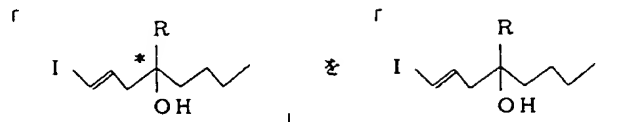
6. 補正の内容

(1) 明細書第5頁第3行の



と訂正する。

(2) 同第7頁第6行の



と訂正する。

(3) 同第11頁第7行の「メリメトキシ」を「トリ
メトキシ」と訂正する。

以 上

(54) PURIFICATION OF METHYLNAPHTHALENE

(11) 62-230736 (A) (43) 9.10.1987 (19) JP
 (21) Appl. No. 61-75024 (22) 31.3.1986
 (71) SUMIKIN COKE CO LTD (72) TOSHIO SATO(2)
 (51) Int. Cl. C07C15/24, C07C7/14, C07C7/148

PURPOSE: To improve the desulfurization ratio, by readily removing methylbenzothiophene formed as a by-product by a recrystallization method in desulfurizing and purifying the titled compound containing the methylbenzothiophene as an impurity with anhydrous aluminum chloride.

CONSTITUTION: Anhydrous aluminum chloride is added to methylnaphthalene oil containing methylbenzothiophene as an impurity and the methylnaphthalene oil is heat-treated. The aluminum chloride is then extracted and removed with water or sulfuric acid solution etc. Methylnaphthalene is then purified by a recrystallization method to readily remove the methylbenzothiophene (hydrogenated substance of the above-mentioned impurity) formed as a by-product in the above-mentioned treatment from the methylnaphthalene to afford the aimed high-purity methylnaphthalene with a low content of sulfur-containing compounds useful as a raw material for 2,6-naphthalenedicarboxylic acid (monomer for polyesters having high heat resistance and tensile strength).

(54) PURIFICATION OF METHYLNAPHTHALENE

(11) 62-230737 (A) (43) 9.10.1987 (19) JP
 (21) Appl. No. 61-75025 (22) 31.3.1986
 (71) SUMIKIN COKE CO LTD (72) TOSHIO SATO(2)
 (51) Int. Cl. C07C15/24, C07C7/14, C07C7/148

PURPOSE: To improve the desulfurization ratio, by readily removing methylbenzothiophene formed as a by-product by a melt crystallization method in desulfurizing and purifying the titled compound containing the methylbenzothiophene as an impurity with anhydrous aluminum chloride.

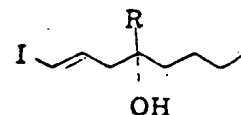
CONSTITUTION: Anhydrous aluminum chloride is added to methylnaphthalene oil containing methylbenzothiophene as an impurity and the methylnaphthalene oil is heat-treated. The aluminum chloride is then extracted and removed with water or sulfuric acid solution, etc. Methylnaphthalene is then purified by a melt crystallization method to readily remove the above-mentioned by-product (hydrogenated substance of the above-mentioned impurity) from the methylnaphthalene to afford the aimed high-purity methylnaphthalene useful as a raw material for 2,6-naphthalenedicarboxylic acid (monomer for polyesters having high heat resistance and tensile strength). If β -naphthalene of $\geq 70\%$ purity is particularly used as the above-mentioned raw material, removal of the above-mentioned by-product and improvement in purity of the β -naphthalene can be simultaneously attained.

(54) PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE 4-HYDROXY-1(E)-IODOOCT-1-ENE

(11) 62-230740 (A) (43) 9.10.1987 (19) JP
 (21) Appl. No. 61-71330 (22) 31.3.1986
 (71) TEIJIN LTD (72) NORIAKI OKAMURA(3)
 (51) Int. Cl. C07C33/42, C07C29/76, C07B57/00

PURPOSE: To obtain the titled optically active compound which is a synthetic intermediate for prostaglandins, by optically resolving a 4-hydroxy-1(E)-iodoocta-1-ene using a carbamate derivative of amylose.

CONSTITUTION: A compound expressed by the formula (R is H, CH₃, C₂H₅ or vinyl) is optically resolved using a carbamate derivative of amylose, e.g. amylose triphenylcarbamate, to afford the titled optically active compound. The method of optical resolution is carried out by, e.g. supporting the carbamate derivative of the amylose on silylated silica gel, filling the resultant support in a column and resolving the optically active isomer with a nonpolar solvent, e.g. hexane, etc., or polar solvent, e.g. water, methanol, etc., or a mixed solvent thereof.



(54) PURIFICATION OF METHYLNAPHTHALENE

(11) 62-230736 (A) (43) 9.10.1987 (19) JP
 (21) Appl. No. 61-75024 (22) 31.3.1986
 (71) SUMIKIN COKE CO LTD (72) TOSHIO SATO(2)
 (51) Int. Cl. C07C15/24, C07C7/14, C07C7/148

PURPOSE: To improve the desulfurization ratio, by readily removing methylbenzothiophene formed as a by-product by a recrystallization method in desulfurizing and purifying the titled compound containing the methylbenzothiophene as an impurity with anhydrous aluminum chloride.

CONSTITUTION: Anhydrous aluminum chloride is added to methylnaphthalene oil containing methylbenzothiophene as an impurity and the methylnaphthalene oil is heat-treated. The aluminum chloride is then extracted and removed with water or sulfuric acid solution etc. Methylnaphthalene is then purified by a recrystallization method to readily remove the methylbenzothiophene (hydrogenated substance of the above-mentioned impurity) formed as a by-product in the above-mentioned treatment from the methylnaphthalene to afford the aimed high-purity methylnaphthalene with a low content of sulfur-containing compounds useful as a raw material for 2,6-naphthalenedicarboxylic acid (monomer for polyesters having high heat resistance and tensile strength).

(54) PURIFICATION OF METHYLNAPHTHALENE

(11) 62-230737 (A) (43) 9.10.1987 (19) JP
 (21) Appl. No. 61-75025 (22) 31.3.1986
 (71) SUMIKIN COKE CO LTD (72) TOSHIO SATO(2)
 (51) Int. Cl. C07C15/24, C07C7/14, C07C7/148

PURPOSE: To improve the desulfurization ratio, by readily removing methylbenzothiophene formed as a by-product by a melt crystallization method in desulfurizing and purifying the titled compound containing the methylbenzothiophene as an impurity with anhydrous aluminum chloride.

CONSTITUTION: Anhydrous aluminum chloride is added to methylnaphthalene oil containing methylbenzothiophene as an impurity and the methylnaphthalene oil is heat-treated. The aluminum chloride is then extracted and removed with water or sulfuric acid solution, etc. Methylnaphthalene is then purified by a melt crystallization method to readily remove the above-mentioned by-product (hydrogenated substance of the above-mentioned impurity) from the methylnaphthalene to afford the aimed high-purity methylnaphthalene useful as a raw material for 2,6-naphthalenedicarboxylic acid (monomer for polyesters having high heat resistance and tensile strength). If β -naphthalene of $\geq 70\%$ purity is particularly used as the above-mentioned raw material, removal of the above-mentioned by-product and improvement in purity of the β -naphthalene can be simultaneously attained.

(54) PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE 4-HYDROXY-1(E)-IODOOCT-1-ENE

(11) 62-230740 (A) (43) 9.10.1987 (19) JP
 (21) Appl. No. 61-71330 (22) 31.3.1986
 (71) TEIJIN LTD (72) NORIAKI OKAMURA(3)
 (51) Int. Cl. C07C33/42, C07C29/76, C07B57/00

PURPOSE: To obtain the titled optically active compound which is a synthetic intermediate for prostaglandins, by optically resolving a 4-hydroxy-1(E)-iodoocta-1-ene using a carbamate derivative of amylose.

CONSTITUTION: A compound expressed by the formula (R is H, CH₃, C₂H₅ or vinyl) is optically resolved using a carbamate derivative of amylose, e.g. amylose triphenylcarbamate, to afford the titled optically active compound. The method of optical resolution is carried out by, e.g. supporting the carbamate derivative of the amylose on silylated silica gel, filling the resultant support in a column and resolving the optically active isomer with a nonpolar solvent, e.g. hexane, etc., or polar solvent, e.g. water, methanol, etc., or a mixed solvent thereof.

